

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Meropenem Qilu 500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Meropenem Qilu 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Meropenem Qilu 500 mg

Varje injektionsflaska innehåller 500 mg meropenem (som meropenemtrihydrat).

Meropenem Qilu 1 g

Varje injektionsflaska innehåller 1 g meropenem (som meropenemtrihydrat).

Hjälpämne med känd effekt

Meropenem Qilu 500 mg: 45 mg (2 mmol) natrium per injektionsflaska.

Meropenem Qilu 1 g: 90 mg (4 mmol) natrium per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Vitt till ljusgult kristallint pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

Terapeutiska indikationer

Meropenem Qilu är indicerat för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn i åldern 3 månader och äldre (se avsnitt 4.4 och 5.1)

- Allvarlig pneumoni, inklusive sjukhusförvärdad och ventilatorassocierad pneumoni.
- Bronkopulmonära infektioner vid cystisk fibros.
- Komlicerade urinvägsinfektioner.
- Komlicerade intra-abdominella infektioner.
- Intra- och post-partuminfektioner.
- Komlicerade infektioner i hud- och mjukdelar.
- Akut bakteriell meningit.

Meropenem Qilu kan användas vid behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion.

Behandling av patienter med bakteriemi som uppstår i samband med, eller misstänks vara associerad med, någon av ovanstående infektioner.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Tabellerna nedan ger generella doseringsrekommendationer.

Dosen av meropenem och behandlingstiden bestäms med hänsyn till typ av behandlad infektion inklusive svårighetsgrad och kliniskt svar.

En dos på upp till 2 g tre gånger dagligen till vuxna och ungdomar och en dos på upp till 40 mg/kg tre gånger dagligen till barn kan vara speciellt lämplig vid behandling av vissa typer av infektioner, t.ex. infektioner orsakade av mindre känsliga bakteriearter (t.ex. *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*), eller mycket allvarliga infektioner.

Ytterligare hänsyn bör tas vid dosering till patienter med nedsatt njurfunktion (se även nedan).

Vuxna och ungdomar

Infektion	Dos som ska ges var 8:e timme
Allvarlig pneumoni inklusive sjukhusförvärdad och ventilatorassocierad pneumoni	500 mg eller 1 g
Bronkopulmonära infektioner vid cystisk fibros	2 g
Komplicerade urinvägsinfektioner	500 mg eller 1 g
Komplicerade intraabdominella infektioner	500 mg eller 1 g
Intra- och postpartuminfektioner	500 mg eller 1 g
Komplicerade infektioner i hud- och mjukdelar	500 mg eller 1 g
Akut bakteriell meningit	2 g
Behandling av febrila neutropena patienter	1 g

Meropenem ges vanligen som intravenös infusion under cirka 15 till 30 minuter (se avsnitt 6.2, 6.3 och 6.6).

Alternativt kan doser på upp till 1 g ges som en intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter. Det finns begränsad erfarenhet beträffande tolerabilitet för att stödja administrering av 2 g doser till vuxen som intravenös bolusinjektion.

Nedsatt njurfunktion

Dosen till vuxna och ungdomar ska anpassas när kreatininclearance är lägre än 51 ml/min, som visas nedan. Det finns begränsad erfarenhet för att stödja administreringen av dessa dosjusteringar för enhetsdoser på 2 g.

Kreatininclearance (ml/min)	Dos (baserad på ”enhetsdoser” mellan 500 mg eller 1 g eller 2 g, se tabell ovan)	Frekvens
26-50	en enhetsdos	var 12:e timme
10-25	halv enhetsdos	var 12:e timme
<10	halv enhetsdos	var 24:e timme

Meropenem elimineras vid hemodialys och hemofiltrering. Nödvändig dosering bör ges efter avslutad hemodialysbehandling.

Det finns inga etablerade dosrekommendationer till patienter som får peritonealdialys.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Dosering till äldre patienter

Ingen dosjustering krävs för äldre med normal njurfunktion eller kreatininclearance över 50 ml/min.

Pediatrisk population

Barn under 3 månaders ålder

Effekten och tolerabiliteten hos barn under 3 månader har inte fastställts och optimala doseringar är inte identifierade. Det finns emellertid begränsad farmakokinetisk information som tyder på att 20 mg/kg var 8:e timme kan vara en lämplig dosering (se avsnitt 5.2).

Barn från 3 månader till 11 år och upp till 50 kg kroppsvikt

Rekommenderad doseringsregim framgår av följande tabell:

Infektion	Dos som ska administreras var 8:e timme
Allvarlig pneumoni inklusive sjukhusförvärd och ventilatorassocierad pneumoni	10 eller 20 mg/kg
Bronkopulmonära infektioner vid cystisk fibros	40 mg/kg
Komplicerade urinvägsinfektioner	10 eller 20 mg/kg
Komplicerade intraabdominella infektioner	10 eller 20 mg/kg
Komplicerade infektioner i hud- och mjukdelar	10 eller 20 mg/kg
Akut bakteriell meningit	40 mg/kg
Behandling av febrila neutropena patienter	20 mg/kg

Barn med vikt över 50 kg

Vuxendos ska ges.

Erfarenhet saknas hos barn med nedsatt njurfunktion.

Administreringssätt

För intravenös användning.

Efter beredning/spädning ges Meropenem Qilu vanligen som intravenös infusion under cirka 15 till 30 minuter (se avsnitt 6.2, 6.3 och 6.6). Alternativt kan doser på upp till 20 mg/kg ges som intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter. Det finns begränsad information beträffande tolerabilitet för att stödja administrering av doser på 40 mg/kg till barn som intravenös bolusinjektion.

Anvisningar om beredning/spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot andra substanser av karbapenemtyp.

Svår överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion eller svår hudreaktion) mot andra betalaktamantibiotika (t.ex. penicilliner eller cefalosporiner).

4.4 Varningar och försiktighet

Valet av meropenem för behandling av enskild patient ska övervägas med hänsyn till lämplighet att använda en karbapenemsubstans baserat på faktorer som infektionens svårighetsgrad, prevalens av resistens mot andra lämpliga antibiotika och risk för karbapenemresistenta bakterier.

Resistens hos *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* och *Acinetobacter* spp

Resistensen hos *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* och *Acinetobacter* spp. för penemer varierar inom Europeiska unionen. Lokala resistensmönster bör beaktas av förskrivare.

Överkänslighetsreaktioner

Som med alla betalaktamantibiotika har allvarliga och i enstaka fall fatala överkänslighetsreaktioner rapporterats (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Patienter som tidigare visat överkänslighet mot karbapenemer, penicilliner eller andra betalaktamantibiotika kan också vara överkänsliga mot meropenem. Före insättning av meropenem ska noggrann undersökning göras med avseende på tidigare överkänslighetsreaktioner mot betalaktamantibiotika.

Om en svår allergisk reaktion inträffar ska läkemedlet sättas ut och lämpliga åtgärder vidtas.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), erythema multiforme (EM) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats hos patienter som fått meropenem (se avsnitt 4.8). Vid eventuella tecken eller symtom som tyder på sådana reaktioner ska meropenem sättas ut omedelbart och alternativ behandling övervägas.

Med andra beta-laktamantibiotika har det rapporterats om överkänslighetsreaktioner som utvecklats till Kounis syndrom (akut allergisk koronararteriell vasospasm som kan leda till hjärtinfarkt, se avsnitt 4.8).

Rabdomyolys

Rabdomyolys har rapporterats vid användning av meropenem. Om tecken eller symtom på rabdomyolys observeras, bör meropenem avslutas och lämplig behandling påbörjas (se avsnitt 4.8).

Antibiotikarelaterad kolit

Antibiotikarelaterad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats för nästan alla antibiotika inklusive meropenem, de kan variera i svårighetsgrad från mild till livshotande. Därför är det viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som får diarré i samband med administrering av meropenem eller senare (se avsnitt 4.8).

Utsättning av meropenem och specifik behandling mot *Clostridioides difficile* bör övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges.

Kramper

Kramper har rapporterats i sällsynta fall under behandling med karbapenemer inklusive meropenem (se avsnitt 4.8).

Läkemedelsinducerad leverskada

Leverfunktion bör monitoreras noggrant under behandling med meropenem på grund av risk för läkemedelsinducerad leverskada (se avsnitt 4.8). Om allvarlig läkemedelsinducerad leverskada uppstår ska utsättning av behandlingen övervägas baserat på vad som är kliniskt lämpligt. Meropenem ska endast återinsättas om det bedöms som nödvändigt för behandlingen.

Användning hos patienter med leversjukdom: för patienter med underliggande leversjukdom ska leverfunktionen monitoreras under behandlingen med meropenem. Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.2).

Serokonversion vid direkt antiglobulintest (Coombs test)

Ett direkt eller indirekt Coombs-test kan visa positivt resultat under behandling med meropenem.

Samtidig behandling med valproinsyra/natriumvalproat/valpromid

Samtidig behandling med meropenem och valproinsyra/natriumvalproat/valpromid rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Meropenem Qilu innehåller natrium.

Meropenem Qilu 500 mg: Detta läkemedel innehåller 45 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 2.25 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna). Meropenem Qilu 1 g: Detta läkemedel innehåller 90 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 4,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier med andra läkemedel än probenecid har utförts.

Probenecid konkurrerar med meropenem vad gäller aktiv tubulär sekretion och hämmar därför den renala utsöndringen av meropenem med ökad eliminationshalveringstid och plasmakoncentration av meropenem som följd. Försiktighet krävs vid samtidig behandling med probenecid och meropenem.

Den potentiella effekten av meropenem på proteinbindning av andra läkemedel eller metabolism har inte studerats. Dock är proteinbindningen så låg att inga interaktioner med andra substanser förväntas utifrån denna mekanism.

Sänkningar av valproinsyras blodnivåer på upp till 60-100 % efter två dagars samtidig behandling med karbapenemer har rapporterats. På grund av den snabbt insättande effekten och stora sänkningen är samtidig behandling med valproinsyra/natriumvalproat/valpromid med karbapenemer inte hanterbar och ska därför undvikas (se avsnitt 4.4).

Orala antikoagulantia

Samtidig administrering av antibiotika och warfarin kan förhöja antikoagulationseffekten. Många fall har rapporterats med ökad antikoagulationseffekt av oralt administrerade antikoagulantia inklusive warfarin, hos patienter som samtidigt har fått antibakteriell behandling. Risken kan variera beroende på bakomliggande infektion, patientens ålder och allmäntillstånd så att bidraget från antibiotikum till ökningen av INR (International Normalized Ratio) är svårt att bedöma. Det rekommenderas att INR kontrolleras ofta under och strax efter samtidig behandling med antibiotika och orala antikoagulantia.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av meropenem i gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av meropenem under graviditet.

Amning

Det har rapporterats att små mängder av meropenem utsöndras i bröstmjölk. Meropenem ska inte användas under amning såvida inte den potentiella nyttan för modern rättfärdigar den potentiella risken för barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier avseende förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner ska dock hänsyn tas till att huvudvärk, parestesier och kramper har rapporterats för meropenem.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I en genomgång av 4 872 patienter med 5 026 exponeringar för meropenembehandling var diarré (2,3 %), hudutslag (1,4 %), illamående/kräkningar (1,4 %) och inflammation vid injektionsstället (1,1 %) de mest frekvent rapporterade meropenem-relaterade biverkningarna. De vanligaste rapporterade meropenem-relaterade laborativa avvikelserna var trombocytos (1,6 %) och ökade leverenzym (1,5- 4,3 %).

Biverkningstabell

I tabellen nedan listas alla biverkningar enligt organklass och frekvens:

mycket vanliga ($\geq 1/10$);

vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$);

mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$);

sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$);

mycket sällsynta ($<1/10\ 000$);

ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1

Organklasser	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Svampöverväxt i munhåla och underliv
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	trombocytemi
	Mindre vanliga	agranulocytos, hemolytisk anemi, trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, eosinofili
Immunsystemet	Mindre vanliga	anafylaxi (se avsnitt 4.3 och 4.4), angioödem
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Hypokalemi
Psykiska störningar	Sällsynta	delirium
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	huvudvärk
	Mindre vanliga	parestesier
	Sällsynta	kramper (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Vanliga	diarré, buksmärta, kräkningar, illamående
	Mindre vanliga	antibiotika-relaterad kolit (se avsnitt 4.4)
Lever och gallvägar	Vanliga	stegring av serumtransaminaser, alkaliska fosfataser i blodet, laktatdehydrogenas
	Mindre vanliga	ökat bilirubin i blodet, Läkemedelsinducerad leverskada*
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	hudutslag, klåda
	Mindre vanliga	toxisk epidermal nekrolys, Stevens Johnson syndrom, erytema multiforme (se avsnitt 4.4), urtikaria
	Ingen känd frekvens	läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.4)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ingen känd frekvens	rabdomyolys
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	förhöjdt serumkreatinin, förhöjdt serumurea
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	inflammation, smärta
	Mindre vanliga	tromboflebit, smärta vid

		injektionsstället
--	--	-------------------

*Läkemedelsinducerad leverskada omfattar hepatit och leversvikt.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Kounis syndrom

Akut koronart syndrom kopplat till en allergisk reaktion (Kounis syndrom) har rapporterats vid användning av andra beta-laktamantibiotika (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Meropenem är godkänt för barn som är äldre än 3 månader. Det finns inga belägg för en förhöjd risk för några läkemedelsbiverkningar hos barn, baserat på de begränsade data som finns tillgängliga. Alla rapporter som erhållits har varit konsekventa med händelser som observerats hos den vuxna populationen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Relativ överdosering kan vara möjlig hos patienter med nedsatt njurfunktion om dosen inte justeras som beskrivet i avsnitt 4.2. Den begränsade erfarenheten av meropenem som erhållits sedan godkännandet för försäljning visar att biverkningar som kan uppkomma till följd av överdosering, överensstämmer med biverkningsprofilen beskriven i avsnitt 4.8. Dessa biverkningar är i allmänhet av mild karaktär och upphör vid utsättning eller dosreduktion. Symtomatisk behandling ska övervägas.

Hos patienter med normal njurfunktion elimineras meropenem snabbt via njurarna.

Meropenem och dess metaboliter kan elimineras med hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella medel för systemiskt bruk, karbapenemer, ATC-kod: J01DH02

Verkningsmekanism

Meropenems baktericida effekt utövas genom hämning av bakteriens cellväggssynt hos grampositiva och gramnegativa bakterier via bindning till penicillinbindande proteiner (PBP).

Farmakokinetisk/farmakodynamisk (PK/PD) relation

I likhet med andra beta-laktamantibiotiska substanser har den tid som koncentrationerna av meropenem överskrider MIC ($T > MIC$) visat sig bäst korrelera till effekten. I prekliniska modeller visade meropenem aktivitet när plasmakoncentrationerna överskred MIC för de infekterande organismerna under ca 40 % av doseringsintervallet. Detta mål har inte etablerats kliniskt.

Resistensmekanism

Bakteriers resistens mot meropenem kan orsakas av: (1) minskad permeabilitet av det yttre membranet hos gramnegativa bakterier (på grund av minskad produktion av kanaler) (2) minskad affinitet till PBPer (3) ökat uttryck av efflux-pump komponenter och (4) produktion av betalaktamaser som kan hydrolysera karbapenemer.

Lokaliserade kluster av infektioner på grund av karbapenem-resistenta organismer har rapporterats inom Europeiska unionen.

Det finns ingen målbaserad korsresistens mellan meropenem och substanser från kinolon-, aminoglykosid, makrolid- eller tetracyklklasserna. Mikroorganismer kan emellertid uppvisa resistens mot mer än en grupp av antibakteriella substanser när den involverade mekanismen inkluderar impermeabilitet och/eller en effluxpump(ar).

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmande koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) för meropenem och listas här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov bör sakkunnig rådgivning sökas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet åtminstone vid vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

Följande tabell över listade patogener är härledd från klinisk erfarenhet och terapeutiska riktlinjer.

Vanliga känsliga arter

Gram-positiva aerobes

Enterococcus faecalis^{\$}

Staphylococcus aureus (meticillinkänslig)[£]

Staphylococcus species (meticillinkänslig) inklusive *Staphylococcus epidermidis*

Streptococcus agalactiae (Grupp B)

Streptococcus milleri grupp (*S. anginosus*, *S. constellatus*, och *S. intermedius*)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (Grupp A)

Gram-negativa aerobes

Citrobacter freundii

Citrobacter koseri

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Neisseria meningitidis

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Serratia marcescens

Gram-positiva anaerobes

Clostridium perfringens

Peptoniphilus asaccharolyticus

Peptostreptococcus arter (inklusive *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*)

Gram-negativa anaerobes

Bacteroides caccae
Bacteroides fragilis grupp
Prevotella bivia
Prevotella disiens

Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem

Gram-positiva aerober
Enterococcus faecium^{§†}
Gram-negative aerober
Acinetobacter arter
Burkholderia cepacia
Pseudomonas aeruginosa

Naturligt resistenta organismer

Gram-negativa aerober
Stenotrophomonas maltophilia
Legionella arter

Andra mikroorganismer

Chlamydomydia pneumoniae
Chlamydomydia psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

§ Arter som visar naturlig mellankänslighet

£ Alla meticillinresistenta stafylokocker är resistenta mot meropenem

† Resistensgrad $\geq 50\%$ i ett eller flera EU-länder.

Glanders och melioidos:

Human användning av meropenem baseras på känslighetsdata *in vitro* av *B.mallei* och *B.pseudomallei* och på begränsade humandata. Behandlande läkare bör hänvisa till nationella och/eller internationella konsensusdokument angående behandling av glanders och melioidos.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den genomsnittliga plasmahalveringstiden hos friska försökspersoner är cirka 1 timme; genomsnittlig distributionsvolym är cirka 0,25 l/kg (11-27 l) och genomsnittlig clearance är 287 ml/min vid 250 mg som sjunker till 205 ml/min vid 2 g. Doser på 500, 1000 och 2000 mg infunderade under 30 minuter ger medelvärden på C_{max} på cirka 23, 49 respektive 115 µg/ml, motsvarande värden på AUC var 39,3, 62,3 och 153 µg.h/ml. Efter infusion under 5 minuter är uppmätta C_{max} -värden på 52 och 112 µg/ml efter 500 mg respektive 1000 mg doser. Vid upprepade doser var 8 timme till försökspersoner med normal njurfunktion sker ingen ackumulering av meropenem.

En studie på 12 patienter där meropenem 1000 mg administrerades var 8 timme postoperativt efter intraabdominala infektioner visade en C_{max} och halveringstid jämförbara med friska försökspersoner men en större distributionsvolym på 27 liter.

Distribution

Den genomsnittliga plasmaproteinbindningen av meropenem var ca 2 % och var oberoende av koncentration. Efter snabb administrering (5 minuter eller kortare) är farmakokinetiken biexponentiell men detta är mycket mindre uppenbart efter 30 minuters infusion. Meropenem har visats penetrera väl till kroppsvätskor och vävnader: inklusive lunga, bronkialsekret, galla, cerebrospinalvätska, gynekologiska vävnader, hud, fascia, muskler och peritonealexudat.

Metabolism

Meropenem metaboliseras genom hydrolys av beta-laktamringen och bildar en mikrobiologiskt inaktiv metabolit. Meropenem *in vitro* uppvisar minskad känslighet mot hydrolys genom humant dehydropeptidas-I (DHP-I) jämfört med imipenem och det är inget krav att samtidigt administrera en DHP-I hämmare.

Eliminering

Meropenem elimineras främst oförändrad via njurarna. Ca 70 % (50-75 %) av dosen utsöndras i oförändrad form inom 12 timmar. Ytterligare 28 % återfinns som mikrobiologisk inaktiv metabolit. Fekal elimination motsvarar endast ca 2 % av dosen. Den uppmätta renala clearance och effekten av probenecid visade att meropenem undergår både filtrering och tubulär sekretion.

Njurinsufficiens

Njurinsufficiens resulterar i högre plasma AUC och längre halveringstid för meropenem. Det uppmättes AUC-ökningar på 2,4 gånger hos patienter med måttlig insufficiens (CrCL 33-74 ml/min), 5 gånger vid svår insufficiens (CrCL 4-23 ml/min) och 10 gånger vid hemodialys (CrCL <2 ml/min) jämfört med friska försökspersoner (CrCL >80 ml/min). AUC för den mikrobiologiskt inaktiva ringöppna metaboliten var också betydligt förhöjd hos patienter med nedsatt njurfunktion. Dosjustering rekommenderas till patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Meropenem elimineras med hemodialys med clearance genom hemodialys cirka 4 gånger högre än hos anuriska patienter.

Leverinsufficiens

En studie på patienter med alkoholcirros visade ingen effekt av leversjukdom på farmakokinetiken av meropenem efter upprepade doser.

Vuxna

Farmakokinetiska studier hos patienter har inte visat signifikanta farmakokinetiska skillnader jämfört med friska försökspersoner med motsvarande njurfunktion. En populationsmodell som utvecklats utifrån data på 79 patienter med intraabdominella infektioner eller pneumoni visade att den centrala volymen är beroende på vikt samt clearance på kreatininclearance och ålder.

Pediatrik population

Farmakokinetiken hos spädbarn och barn med infektion vid doser på 10, 20 och 40 mg/kg visade C_{max} -värden som närmade sig dem hos vuxna efter 500, 1000 respektive 2000 mg doser. Jämförelse visade konsistent farmakokinetik mellan doser och halveringstid liknande dem som observerats hos vuxna hos alla utom de yngsta (<6 månader $t_{1/2}$ 1,6 timmar). Genomsnittliga meropenem clearancevärden var 5,8 ml/min/kg (6-12 år), 6,2 ml/min/kg (2-5 år), 5,3 ml/min/kg (6-23 månader) och 4,3 ml/min/kg (2-5 månader).

Cirka 60 % av dosen utsöndras i urinen under 12 timmar som meropenem, ytterligare 12 % utsöndras som metabolit. Koncentrationer av meropenem i CSF hos barn med hjärnhinneinflammation är ungefär 20 % av motsvarande plasmanivåer även om det finns betydande inter-individuell variabilitet.

Farmakokinetiken för meropenem hos nyfödda som kräver anti-infektiös behandling visade större clearance hos nyfödda med högre kronologisk ålder eller gestationsålder med en total genomsnittlig halveringstid på 2,9 timmar. Monte Carlo-simulering baserad på en farmakokinetisk populationsmodell visade att med en dosering på 20 mg/kg var 8 timme uppnådde 60 % $T > MIC$ för *P. aeruginosa* hos 95 % prematura- och 91 % av fullgångna nyfödda.

Äldre

Farmakokinetiska studier på friska äldre personer (65-80 år) har visat en minskning i plasmaclearance som korrelerade med ålders-associerad minskning i kreatininclearance och en mindre minskning av icke-renalt clearance Ingen dosjustering krävs hos äldre patienter, utom i fall av måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Djurstudier tyder på att meropenem tolereras väl av njurarna. Histologiska fynd på renal tubulär skada sågs hos möss och hundar först vid doser på 2000 mg/kg och däröver efter en singeldos-administrering och hos apor vid 500 mg/kg i en 7-dagars studie.

Meropenem tolereras generellt väl av centrala nervsystemet. Effekter sågs i akuttoxicitetsstudier hos gnagare vid doser överstigande 1000 mg/kg.

Den intravenösa LD₅₀ dosen för meropenem hos gnagare är mer än 2000 mg/kg.

I studie med upprepade dosering på upp till 6 månader sågs endast smärre effekter inklusive minskning av parametrar avseende röda blodkroppar hos hundar.

Det fanns inga tecken på mutagen potential i en uppsättning konventionella studier och inga tecken på reproduktionstoxicitet inklusive teratogen potential i studier på råttor upp till 750 mg/kg och på apor upp till 360 mg/kg.

Det fanns inga tecken på ökad känslighet för meropenem i unga jämfört med vuxna djur. Den intravenösa formuleringen tolererades väl i djurförsök.

Den enda metaboliten av meropenem hade en liknande toxicitetsprofil i djurförsök.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumkarbonat

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter beredning/spädning:

Administrering av intravenös bolusinjektion

En lösning för bolusinjektion bereds genom att lösa pulvret i vatten för injektionsvätskor till en slutlig koncentration på 50 mg/ml.

Beredd lösning av läkemedlet i vatten för injektion ska användas omedelbart.

Administrering av intravenös infusion

En lösning för infusion bereds genom att lösa pulvret antingen i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5%) infusionsvätska, lösning till en slutlig koncentration på 1 till 20 mg/ml.

Beredd lösning av läkemedlet i natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvätska, lösning ska användas omedelbart. Tidsintervallet mellan början av beredningen och slutet av intravenös infusion bör inte överstiga en timme.

Beredd lösning av läkemedlet i glukos 50 mg/ml (5%) infusionsvätska, lösning ska användas omedelbart.

Den beredda lösningen får ej frysas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Meropenem Qilu 500 mg

20 ml Typ 1-glas injektionsflaska med butylgummipropp och förseglad med ett aluminiumpolypropenlock.

Meropenem Qilu 1 g

30 ml Typ 1-glas injektionsflaska med butylgummipropp och förseglad med ett aluminiumpolypropenlock.

Läkemedlet tillhandahålls i förpackningar innehållande 1 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektion

Meropenem för intravenös bolusinjektion ska beredas med sterilt vatten för injektionsvätskor.

Infusion

För intravenös infusion av meropenem kan injektionsflaskor beredas direkt med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning.

Varje injektionsflaska är avsedd endast för engångsanvändning.

Aseptiska standardtekniker ska användas för beredning och administrering av lösningen.

Lösningen ska skakas före användning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

QILU PHARMA SPAIN S.L.

Paseo de la Castellana 40, planta 8,
28046 Madrid,
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 mg: 62435

1 g: 62436

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE GODKÄNNANDE

2022-12-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-12